

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

87

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Lucien-Claude GIRAUD

Né le 18 octobre 1905, à Boussac (Creuse)

ÉTUDE COMPARATIVE DES SELS D'OR
SOLUBLES ET INSOLUBLES

DANS LE TRAITEMENT

DE LA

TUBERCULOSE PULMONAIRE

Président : M. BEZANÇON, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1934

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Lucien-Claude GIRAUD

Né le 18 octobre 1905, à Boussac (Creuse)

ÉTUDE COMPARATIVE DES SELS D'OR
SOLUBLES ET INSOLUBLES

DANS LE TRAITEMENT

DE LA

TUBERCULOSE PULMONAIRE

Président : M. BEZANÇON, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1934

DOYEN... G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	PROUST.
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET
Clinique médicale.....	ACHARD.
	BEZANÇON.
	CARNOT.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale.....	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire.....	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiâtrie.
BÉNARD (H.)... Pathologie médicale.
BERNARD (Et.) Pathologie médicale.
BOULIN..... Pathologie médicale.
BROCQ Pathologie chirurgicale.
BULLIARD Histologie.
CATHALA Pathologie médicale.
CHABROL Pathologie médicale.
CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
DOGNON Physique.
DONZELOT Pathologie médicale.
FEY Urologie.
GALLIARD Parasitologie.
GASTINEL Bactériologie.
GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
GAYET Physiologie.
GIROUD Histologie.
HAGUENAU ... Pathologie médicale.
HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD Pharmacologie.
HUGUENIN Anatomie pathologique.
JOANNON Hygiène.
LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.
LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL . Obstétrique.
LAROCHE (Guy). Pathologie médicale.
LEMAIRE..... Pathologie expérimentale.
LEVEUF Pathologie chirurgicale.
Mlle J. LÉVY... Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
MOREAU Pathologie médicale.
MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN Pathologie médicale.
OBERLING Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIEVRE. Médecine légale.
PORTES Obstétrique.
QUÉNU Pathologie chirurgicale.
RICHET Physiologie.
SANNIÉ Chimie biologique.
SÉNÈQUE Pathologie chirurgicale.
SÉZARY Dermatologie et Syphiligraphie.
TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
TURPIN Pathologie médicale.
VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie médicale.
VELTER Ophtalmologie.
VIGNES Obstétrique.
WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale.
BUSQUET Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT . Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI Clinique médicale.
CHIRAY Clinique médicale.
DUVOIR Clinique médicale.
BASSET Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER . Clinique chirurgicale.
MOCQUOT Clinique chirurgicale.

MM.

SCHWARTZ ... Clinique chirurgicale.
GUÉNIOT Clinique obstétricale.
LE LORIER Clinique obstétricale.
LÉVY-SOLAL .. Clinique obstétricale.
METZGER Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

FREY Éducation physique.
CHAILLEY-BERT, agrégé Stomatologie.
LEDoux-LEBARD Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MA FEMME

A MA GRAND'MÈRE

A MON PÈRE

A MES BEAUX-PARENTS

A MA BELLE-SŒUR

A MES PARENTS ET AMIS

A M. LE PROFESSEUR FERNAND BEZANÇON

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de Clinique médicale
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine
Commandeur de la Légion d'honneur

*Témoignage de mon profond
respect et de ma grande reconnais-
sance pour l'honneur qu'il m'a fait
en acceptant la présidence de cette
thèse.*

A M. LE DOCTEUR BONNIN

Professeur à l'Ecole de Médecine de Tours
Médecin de l'Hôpital-Sanatorium

*En témoignage de respectueuse
reconnaissance.*

A M. LE DOCTEUR HENRI MOLLARD

*Qui nous a conseillé dans ce
travail.*

A NOS MAITRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
ET DE L'HOPITAL DE TOURS

A M. LE DOCTEUR GUILLAUME-LOUIS

A M. LE DOCTEUR RAOUL MERCIER

A M. LE DOCTEUR DESNOYELLE

A M. LE DOCTEUR CHEVÉ

A M. LE DOCTEUR HUC

A M. LE DOCTEUR GAUDEAU.

A NOS MAITRES DES HOPITAUX
ET DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

A M. LE DOCTEUR MARQUEZY

Médecin des Hôpitaux

A M. LE DOCTEUR POULARD

Médecin des Hôpitaux

*Que chacun d'eux trouve ici le
témoignage de notre reconnais-
sance et de notre souvenir le plus
respectueux.*

ETUDE COMPARATIVE DES SELS D'OR SOLUBLES
ET INSOLUBLES
DANS LE TRAITEMENT
DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

Introduction.

Nous avons pour but dans ce travail de faire une étude comparative, expérimentale et clinique, entre les sels d'or solubles et insolubles. De nombreuses questions ne sauraient être encore résolues mais néanmoins il nous a paru intéressant de les poser.

Depuis 1924, date à laquelle a débuté l'emploi des sels d'or dans la chimiothérapie de la tuberculose pulmonaire, on n'est pas encore arrivé à de fermes conclusions sur le mode et la valeur de ce traitement. Certains auteurs lui sont hostiles, c'est ainsi qu'en 1932, au Congrès international de La Haye-Amsterdam, J. Burns Amberson, qualifiait la chrysothérapie de « médication inefficace et dangereuse ». Mais si l'accord n'est pas encore fait sur la valeur du traitement, les partisans des sels d'or dans la thérapeutique antituberculeuse, eux non plus, ne s'entendent pas sur différents points. Si la question des doses, fortes ou faibles, est aujourd'hui à peu près résolue en faveur des doses fortes, les travaux des D^{rs} Dumarest et Mol-

lard sur l'excipient du sel d'or, l'eau ou l'huile, donnent lieu à de nouveaux débats. Enfin la création et l'emploi récents en clinique d'un nouveau sel, l'aurothioglycolate de calcium, insoluble, en suspension huileuse, font revivre l'ancienne querelle des solubles et des insolubles.

Dans ce travail, après avoir étudié l'évolution des idées sur la composition chimique des sels d'or (I) nous nous efforcerons de classer les sels (II) puis de faire une étude comparative expérimentale (III) et surtout clinique entre sels solubles et insolubles (IV-V), enfin nous comparerons les résultats obtenus (VI). Les observations ont été prises sur des malades hospitalisés à l'Hôpital-Sanatorium de Tours. Le sel d'or soluble employé est le thiosulfate d'or et de sodium ou crisalbine, le sel insoluble l'aurothioglycolate de calcium en suspension huileuse ou myoral.

Nous sommes heureux de pouvoir remercier ici le Dr Bonnin, professeur à l'Ecole de Médecine de Tours, Médecin-chef de l'Hôpital-sanatorium, qui nous a inspiré ce travail et communiqué de nombreux documents, ainsi que le Dr Henri Mollard dont les conseils nous ont été utiles.

I

Evolution des idées sur la composition chimique des sels d'or.

Avant de commencer cette étude comparative il nous a paru intéressant de la faire précéder d'un court exposé qui ne soit non pas un historique des sels d'or mais qui porte plutôt sur l'évolution des idées sur la composition chimique de ces sels. Nous nous efforcerons de montrer quelles sont les idées actuelles sur les qualités d'un sel actif.

A la Société Danoise de Médecine interne, Holger Mollgaard faisait, le 28 octobre 1924, une communication qui allait être appelée au plus grand retentissement. Ce physiologiste annonçait un nouveau traitement chimiothérapique de la tuberculose, fruit de quatre années de recherches personnelles à l'Institut Royal de Copenhague. Ce nouveau produit était un sel d'or, le thiosulfate double d'or et de sodium ou sanocrysine, et rapidement préconisé comme le remède spécifique de la tuberculose, au même plan que le novarséno-benzol sur la galerie des remèdes héroïques empruntés à la chimiothérapie.

Nous n'insisterons pas sur l'enthousiasme du début,

auquel succéda assez rapidement la méfiance. Les expérimentateurs se plaignaient d'avoir beaucoup d'accidents pour quelques résultats incertains. Ce fut en France l'œuvre de Léon Bernard et de son école de montrer que l'obstination contre le thiosulfate d'or et de sodium était injustifiée, de soutenir chez les phtisiologues une foi devenue très chancelante et de contribuer à l'heureuse diffusion de cette nouvelle chimiothérapie.

Dans tous les pays de nombreux travaux paraissaient sur le traitement de la tuberculose par les sels d'or. Permin, Gravesen, Wurtzen, Bie au Danemark ; Sayé en Espagne ; Burrell, Clark en Angleterre ; Klemperer, Zadek, Feldt en Allemagne ; Léon Bernard, Bezançon, Ameuille, Dumarest en France. En même temps l'industrie chimique de chaque pays produisait des sels d'or de formule nouvelle et s'efforçait de trouver la nature du sel le plus favorable. En effet, on ne peut mettre en doute actuellement le rôle capital joué par la présentation chimique.

Le premier sel, sanocrysine danoise, crisalbine française, était un thiosulfate d'or et de sodium, c'est donc un sel minéral. Des expériences comparatives prolongées cherchèrent à préciser les caractères chimiques constitutifs essentiels pour qu'un sel d'or soit efficace. C'est après de nombreux travaux des recherches de laboratoire, et aussi les résultats cliniques, que l'on s'est aperçu que le sel présentant la composition chimique la plus favorable doit remplir les conditions suivantes.

Peut-être ne faut-il pas tout d'abord attacher une importance capitale, au point de vue thérapeutique, au couple or-soufre. Le soufre n'a probablement pas d'action, il semble plutôt être une soudure, un trait d'union entre deux substances qui sans lui ne pourraient s'associer. De plus, dès 1920, Lumière avait appelé l'attention des médecins sur les avantages que pourrait présenter l'emploi des thiodérivés métalliques en thérapeutique. Il avait le premier remarqué que parmi les combinaisons métalliques, celles dont le métal est lié au soufre présentent un maximum de stabilité, la chaleur de formation de ces composés étant particulièrement élevée. En préparant des composés, dans lequel le métal est lié au soufre, on réalise des combinaisons qui, en général, ne réagissent plus ni sur les chlorures, ni sur les albumines tissulaires. Elles peuvent donc être injectées dans l'organisme sans être aussitôt détruites par précipitation.

Ensuite pour qu'un sel d'or soit actif il faut qu'il contienne une quantité importante de métal. Ameuille a vu qu'un sel d'or était bactéricide à condition de contenir un pourcentage élevé d'or. Mais l'or seul ne suffit pas et selon Levaditi l'or métallique finement pulvérisé n'a aucune action. Il faut envisager sa combinaison.

C'est ainsi qu'on s'est aperçu que les sels organiques étaient nettement plus efficaces que les sels minéraux. A concentrations métalliques à peu près égales, les inégalités d'activité sont manifestes entre les sels où l'atome or est uni pour les uns à un radical minéral,

pour les autres à un radical organique. Le chlorure d'or, sel pourtant très riche en or puisqu'il contient 65 % d'or, a une activité thérapeutique presque nulle. Les travaux expérimentaux d'Howard avec le thiopropanol sulfonate double d'or et de sodium ou allochrysine, démontrent la forte action parasiticide de ce produit. Actuellement les aurothioglucoses semblent permettre avec des doses moindres des succès bien plus fréquents qu'avec les hyposulfites. Ces comparaisons montrent que l'or seul est inactif mais que la composition chimique de la molécule dans laquelle on l'introduit n'est pas indifférente.

Enfin quelle que soit sa composition chimique il importe que la combinaison ne soit pas trop rapidement dissociée. On peut penser que la stabilité du sel d'or sera d'autant plus grande que le corps sera moins soluble.

Si confuses qu'elles soient encore il est bon de dégager ces notions. Elles permettent de montrer que les perfectionnements chimiques de la chrysothérapie doivent porter sur trois points :

- 1^o Le sel d'or efficace doit être riche en métal ;
- 2^o L'or doit être associé à un radical, dont les lois strictes ne sont pas encore complètement définies, mais qui, de préférence, doit être organique ;
- 3^o Le sel d'or doit avoir une stabilité nette, autrement dit une persistance prolongée de cette association.

Les sels d'or dans leur évolution ont suivi ces conditions. Aux premières préparations de sels minéraux succédèrent les préparations de sels organiques dont on s'efforça d'augmenter la teneur en or. Pour permettre au sel de séjourner plus longtemps dans l'organisme les D^{rs} Dumarest et Mollard préconisèrent les suspensions huileuses. C'est dans ce même but qu'on a vu s'édifier un nouveau sel d'or, l'aurothioglycolate de calcium, insoluble dans l'eau et dans l'huile.

II

Classification des sels d'or suivant leurs caractères physiques.

Pour pouvoir comparer les sels d'or entre eux une classification nous paraît indispensable. Depuis longtemps on a essayé de classer les sels d'or. On a tenté d'abord une classification basée sur les différences entre leurs caractères chimiques. Mais ces essais, d'un très grand intérêt pour les chimistes désireux de créer des corps nouveaux, ne sont pas très utiles au simple point de vue de la clinique.

Tout d'abord, une fois faite la grande division entre sels minéraux où l'atome or est uni à un radical minéral (thiosulfate d'or et de sodium) et sels organiques où l'atome or est uni à un radical organique (aurothioglycose, thiopropanol sulfonate d'or et de sodium, etc.) les éléments constitutifs de ces produits sont trop différents pour permettre des subdivisions précises. Ensuite nos notions sur les caractères fondamentaux du radical, nécessairement associé à l'atome métallique, sont encore extrêmement imprécises.

Par contre on peut aboutir à des conclusions plus nettes, obtenir une classification plus précise, quand on

compare entre eux les sels d'or non plus d'après leurs caractères chimiques, beaucoup trop variables, mais d'après leurs caractères physiques. A ce point de vue l'exemple des substances chimiothérapiques plus anciennement connues, telles que le mercure et le bismuth, a montré qu'il était nécessaire d'établir plusieurs groupes de produits en se basant sur leur solubilité ou leur insolubilité dans l'eau. Prenons comme exemple les sels de bismuth et de mercure et nous voyons qu'il est nécessaire de différencier trois grands groupes de produits :

I. — Des corps hydrosolubles.

Ces corps sont injectables soit en solution aqueuse, soit en suspension huileuse.

Tels sont pour le bismuth :

Le tartro-bismuthate de sodium et de potassium
ou sigmuth.

Le cacodylate de bismuth + cacodylate de sodium
ou cytarsan, etc.

Et pour le mercure :

Le biiodure de mercure, le cyanure de mercure.

II. — Des corps insolubles.

Ces corps sont injectables soit en suspension huileuse, soit en milieux divers. L'excipient employé est le plus souvent l'huile, parfois, mais rarement, l'eau physiologique.

Tels sont pour le bismuth :

L'iodo-bismuthate de quinine ou Quinby.
L'hydroxyde de bismuth radiféré ou Muthanol.
Le trépol, le bismuthoïdol, etc.

Et pour le mercure :

L'huile grise.
L'huile au calomel.

III. — Des corps liposolubles.

Ces corps sont injectables par définition en solution huileuse. Notons que ce groupe de sels liposolubles est né avec la bismuthothérapie.

Les principaux sels de bismuth liposolubles sont le solmuth, le cardyl ou camphocarbonate de bismuth, etc.

Cette classification est tellement nécessaire, les cadres qu'elle établit, posent des problèmes techniques physiologiques et cliniques si multiples que toute une littérature s'est développée sur elle depuis quelques années.

Ce fut d'abord, avant l'avènement du troisième groupe de corps liposolubles, la querelle des solubles et des insolubles. Les mêmes discussions s'élèvent qui s'étaient élevées antérieurement pour le mercure. C'est maintenant la discussion des hydrosolubles, des liposolubles et des insolubles. On les compare au point de vue expérimental : absorption et élimination par l'organisme ; et au point de vue clinique (résultats, accidents) sans que d'ailleurs un accord se soit établi sur de définitives conclusions.

Si maintenant nous comparons la chrysothérapie et la bismuthothérapie par exemple, nous pouvons voir les nombreuses analogies qui existent entre ces deux méthodes. La chrysothérapie, découverte plus récemment, sembla hors de ces discussions.

En effet pendant longtemps on n'utilisa que des sels d'or solubles (sanocrysine ou crisalbine, allochrysine, solganal, etc.) puis on proposa un sel liposoluble (lipaurol). Enfin vint le dernier sel, l'aurothioglycolate de calcium, sel insoluble. Aussi pour les sels d'or nous pourrions établir la classification suivante :

1^o Des sels hydrosolubles, injectés en solution aqueuse ou en suspension huileuse.

2^o Des sels insolubles, injectés en suspension huileuse.

3^o Des sels liposolubles, injectés en solution huileuse.

Et les discussions soulevées par le mercure et le bismuth trouvent une application nouvelle dans la chrysothérapie. Ce sont ces discussions que nous nous proposons d'exposer, sinon de résoudre actuellement. Nous laisserons de côté les sels d'or liposolubles.

Voici un tableau récapitulatif montrant la classification des sels employés en chimiothérapie :

Sels	Bi	Hg	Au
Hydrosolubles	sigmuth cytarsan	cyanure de Hg biiodure de Hg	crisalbine allochrysine
Insolubles	muthanol	huile grise huile au calomel	myoral
liposolubles	cardyl bivatol		lipaurol

III

Comparaison expérimentale des sels d'or suivant leurs caractères physiques.

Dans ce chapitre nous étudierons comparativement sels d'or soluble et insoluble au point de vue de leur absorption et de leur élimination par l'organisme. Le métabolisme des sels d'or à travers l'organisme est encore assez mal connu. On sait qu'une partie de la molécule s'élimine et qu'une autre partie se fixe sur les viscères. Le dépôt est plus important chez l'individu malade que chez l'individu sain. L'élimination commence par les urines et par les selles : six mois après la fin d'un traitement on a retrouvé dans l'intestin des sels d'or éliminés par les voies biliaires. La fixation a lieu sur tous les viscères : poumons, foie, reins, rate, intestins, os, muscles, peau, système nerveux. Mais certains organes paraissent privilégiés. Hausborg a pratiqué l'autopsie et l'analyse histo-chimique des viscères de cinq malades traités par la sanocrysine. Il a vu que la répartition de l'or était très variable, mais que « le plus grand pourcentage se trouvait dans le foie et dans les muscles ». Les recherches récentes d'Arloing, Dufour et Demontfaucon

ont confirmé cette règle sur l'animal. Mollgaard, dans ses expériences sur les grands animaux (veau), avait montré le tropisme général de l'or, plus particulier pour le rein et le foie.

On est encore beaucoup moins renseigné sur ce que deviennent dans l'organisme les sels d'or insolubles. Là encore, en ayant à l'esprit l'exemple du bismuth qui est le guide principal en matière de chimiothérapie, nous pourrions exposer différentes questions, sinon les résoudre aujourd'hui.

Absorption d'un sel soluble.

Dès la première heure on vit (Mollgaard, Frandsen, Hausborg) que l'absorption d'un sel hydrosoluble était très rapide.

Hausborg a noté que dix minutes après une injection intra-veineuse plus du tiers du produit employé — la sanocrysine — avait disparu du sang et qu'après une journée les vaisseaux ne transportaient plus que le cinquième de la dose primitive. Une partie du médicament s'est fixée mais une autre partie, plus importante, est éliminée.

Si l'on a recours à la voie intra-musculaire l'absorption n'exige que quelques heures. Le médicament parvient très vite dans le milieu intérieur mais il ne tarde pas à le quitter. Ainsi Lumière et Mlle Julliard ont montré qu'au bout de 24 heures la plus grande partie du produit injecté s'était évadée des capillaires.

Cependant on peut retarder cette absorption et la

rendre fractionnée, progressive si l'on substitue à la solution aqueuse habituelle, une suspension huileuse. C'est ce que l'on avait déjà fait pour le bismuth et ainsi Levaditi et Sazerac avaient écrit : « Nous avons pensé que le bismuth pourrait être employé en solution aqueuse dans le traitement de la syphilis humaine. Mais nous avons reconnu que de telles injections, quoique sans danger, peuvent provoquer de la douleur et une réaction locale au bout d'un certain temps. Par contre le sel administré en suspension huileuse par voie intra-musculaire est beaucoup mieux toléré chez l'homme. Il se peut que sous cette forme son action soit plus lente, mais nous avons des raisons de croire qu'elle est aussi plus constante, plus profonde et plus durable ».

C'est ce que Fournier et Mollaret ont fait en 1926 dans leurs recherches sur la chimiothérapie de la syphilis par les sels d'or et ce que Dumarest et Mollard ont mis en pratique plus tard pour la tuberculose. Ils constatèrent qu'un sel d'or en suspension huileuse est absorbé plus lentement. Heuck et Von Kennel avaient formulé les mêmes conclusions.

Mais cette affirmation fut niée par Lumière et Léonet pour qui l'allochrysine est absorbée aussi vite en suspension huileuse qu'en solution aqueuse. Forestier et Giraud ont également constaté que la suspension huileuse ne retardait en aucune façon l'absorption d'un produit hydrosoluble et A. Giraud publie 4 cas d'accidents graves avec le Solganal B.

En face de ces opinions opposées, pour éclaircir ce

problème, le Dr H. Mollard a entrepris récemment une série de recherches radiologiques qui lui ont donné les résultats suivants.

Si l'on injecte en solution aqueuse un sel métallique hydrosoluble, il disparaît radiologiquement du muscle en moins de 24 heures. Au contraire ce même sel injecté en suspension huileuse ne disparaît qu'au bout de trois jours. Cette absorption finit par être complète. Il faut donc retenir que par l'artifice d'une préparation huileuse (suspension) on peut retarder l'absorption d'un sel d'or hydrosoluble mais que de toutes façons celle-ci n'exige que quelques jours et qu'elle est totale.

Absorption d'un sel insoluble.

Comment s'opère l'absorption d'un sel d'or insoluble ? Le problème semble être le même que pour l'huile grise et les sels insolubles de bismuth.

Les injections insolubles introduisent dans le muscle un composé métallique en suspension dans un liquide huileux, chaque dose constituant une réserve qui doit se résorber peu à peu à la suite de sa transformation lente en composé soluble au contact des humeurs de l'organisme. Pour certains, les suspensions huileuses de sels insolubles s'opposent constamment à l'absorption du produit qui demeure dans le muscle sous une carapace infranchissable ou du moins s'il s'en échappe sous une influence traumatique accidentelle, inflammatoire, il peut mettre en liberté des doses considérables

de sel, déterminant des intoxications graves. On peut s'étonner de ces objections au nom de la clinique car les produits insolubles injectés en suspension huileuse donnent des résultats évidents connus depuis de longues années.

Dans tous les cas des recherches radiologiques faites actuellement pour les sels d'or insolubles par le Dr Mollard montrent que l'absorption demande plus de 15 jours ou plus exactement que 15 jours après une seule injection on voit encore dans le muscle des traces de sel d'or. Combien de temps en voit-on ? L'absorption finit-elle par être totale ou subsiste-t-il des dépôts perpétuels dans le muscle comme on le voit pour certains sels de bismuth, c'est ce que l'on ne sait pas encore, les recherches sont encore trop récentes.

Pour notre part nous avons fait des examens radiologiques chez deux de nos malades. Le premier avait reçu 72 cmc. d'aurothioglycolate de calcium en suspension huileuse, soit 7 gr. 20 de sel. Comme les piqûres se font alternativement dans chaque fesse, chaque masse musculaire avait reçu 3 gr. 60 de sel. La dernière injection a été faite le 7 novembre 1933 et nous avons fait radiographier le malade le 22 décembre, soit 7 semaines après la fin du traitement. La radiographie a montré dans chaque fesse des traces de métal très visibles sous forme de bandes suivant le sens des fibres musculaires.

Comme il était difficile d'évaluer la quantité de sel qui n'était pas encore absorbée nous avons fait radiographier un autre malade qui avait reçu 1 gr. de sel

dans chaque fesse et par comparaison nous avons pu voir que le premier sujet au bout de 7 semaines avait absorbé une partie appréciable du sel.

Elimination d'un sel soluble.

L'élimination des sels d'or hydrosolubles est aujourd'hui assez bien connue. On sait qu'elle est presque immédiate si l'on injecte les sels en solution aqueuse. L'élimination qui s'effectue par les urines principalement commence dès les premières heures (Cluskey et Eichelberger). Dix minutes après une injection intraveineuse on peut déceler des traces d'or dans l'urine. L'élimination est intense, massive dans les trois premiers jours, puis elle baisse pour subsister très longtemps à l'état de traces infinitésimales.

La suspension huileuse modifie ce rythme. Le sel ne se libère que peu à peu au prix de morcellements successifs. Il n'arrive au sang que goutte à goutte. Aussi il faut plusieurs jours pour que l'élimination apparaisse. Cette élimination sera non seulement retardée mais elle sera moins massive et beaucoup plus prolongée. Il en résulte que si l'on emploie un corps dans l'huile, l'organisme sera sous la double influence de la partie qui se fixera normalement sur les viscères et du reste du sel qui s'éliminera mais qui agira par lui-même tout le temps qu'il ne sera pas éliminé, c'est-à-dire beaucoup plus longtemps qu'un corps injecté en solution aqueuse.

Élimination d'un sel insoluble.

L'élimination d'un sel d'or insoluble est inconnue. Pour pouvoir étudier cette question il faudrait injecter à un sujet une quantité connue de sel, faire doser quotidiennement les urines de ce sujet et voir à quel moment apparaît l'or dans les urines, à quel moment l'élimination passe par un maximum et combien de temps elle dure.

Il semble que l'élimination du sel d'or insoluble employé pour nos observations cliniques, l'aurothioglycolate de calcium, soit encore plus lente que celle des sels solubles en suspension huileuse. Le débit se fait sur un rythme constant et dure longtemps.

Les injections insolubles ont donc l'avantage d'introduire dans le muscle une certaine quantité de substances que l'organisme va utiliser lentement et progressivement. On connaît les beaux résultats obtenus avec les sels insolubles de mercure et surtout de bismuth. On ne craindra pas d'abandonner dans l'organisme un sel d'or insoluble et de profiter des avantages des injections insolubles, de leur élimination lente et graduelle d'autant plus qu'avec le sel insoluble que nous avons utilisé, l'aurothioglycolate de calcium, le danger de solubilisation brutale est beaucoup moins grand qu'avec d'autres substances insolubles car ce sel, ainsi que l'ont montré les essais de laboratoire et son étude expérimentale, est dépourvu de toxicité. Nos observations cliniques, comme nous le verrons

plus loin, ont montré qu'il était parfaitement toléré.

Mais nous voyons que l'élimination étant beaucoup plus lente, l'organisme sera sensibilisé plus longtemps. Aussi, c'est à cause de cette réserve d'or que l'on devra espacer les séries d'injections. Entre deux séries il faudra laisser un intervalle d'autant plus long que la masse d'or injectée a été plus forte.

IV

Résultats obtenus avec un sel d'or soluble : le thiosulfate d'or et de sodium.

Le sel d'or soluble employé à l'Hôpital-sanatorium de Tours est le thiosulfate double d'or de sodium ou crisalbine. C'est un produit identique à la sanocrysine des auteurs danois.

Le médicament.

Le thiosulfate d'or et de sodium est un sel minéral dont la composition centésimale en or est de 37 %. C'est une substance blanche, cristallisée, soluble dans l'eau. Elle est présentée en ampoules de 5 à 50 centigrammes. On l'emploie par voie intra-veineuse en solution préparée extemporanément par addition d'une ampoule d'eau distillée stérile. Nous n'insisterons pas davantage sur ce produit aujourd'hui bien connu de tous les praticiens.

Posologie et conduite de la cure.

Nous insisterons un peu plus sur la technique que nous avons suivie dans les traitements et nous allons en préciser les caractéristiques essentielles.

Tout d'abord les malades soumis à la chrysothérapie étaient tous hospitalisés à l'Hôpital-sanatorium et observaient toutes les règles de la cure sanatoriale : cure de repos, cure d'air, cure d'alimentation. Tous les auteurs sont d'accord sur la nécessité et l'importance du traitement hygiéno-diététique chez les tuberculeux.

Les doses employées ont été assez variables suivant chaque malade traité. Au début de chaque traitement nous avons tâté la tolérance du sujet en utilisant des doses progressivement croissantes à partir de la dose initiale de 5 cgr. Il est inutile de dire que chaque malade soumis à la chrysothérapie était examiné au point de vue rénal et hépatique.

On commence donc par 5 cgr., on répète cette dose, puis deux fois 10 cgr., puis deux fois 15 cgr. Les injections sont faites deux fois par semaine jusqu'à un total variable de 6 à 7 gr. de sel. En moyenne la dose de 0 gr. 25 — soit 0 gr. 50 par semaine — paraît correspondre à la majorité des cas. Chez certains sujets nous avons pu faire 0 gr. 60 à 0 gr. 75 par semaine, chez d'autres ne pouvant atteindre 0 gr. 50 il nous a été possible d'obtenir de bons résultats avec des doses moindres. Entre chaque série d'injections nous avons laissé un intervalle variable car après la chimiothérapie curative il faut substituer la chimiothérapie d'entretien. La lésion est passée du mode dynamique au mode statique, mais elle n'a pas disparu.

Tous nos malades étaient observés assidûment et si l'on notait un signe suspect — diarrhée, prurit,

poussée de température, petite hémoptysie — l'injection était repoussée aux jours suivants. Ils ne recevaient aucune autre médication, sauf parfois quelques injections d'extraits hépatiques.

Indications.

La posologie étant ainsi précisée, il nous paraît indispensable de donner rapidement la liste des indications, qui sont d'ailleurs les mêmes pour les deux modes de traitement, que nous avons employés : sel soluble et sel insoluble.

En effet nous n'avons pas utilisé les sels d'or dans tous les cas de tuberculose pulmonaire. Les indications de la chrysothérapie restent en fonction de l'indication du pneumothorax artificiel qui domine toute la physiologie. Il ne faut pas l'appliquer aveuglément dans des cas de tuberculose pulmonaire qui ressortissent avant tout de la collapsothérapie. En général nous avons réservé le traitement aurique aux tuberculoses pulmonaires chaque fois que se présentent des lésions évolutives uni ou bilatérales qui n'entrent pas dans le cadre de la collapsothérapie ou qui le dépassent. Voici un résumé schématique des lésions pour lesquelles nous avons institué un traitement par les sels d'or :

- 1^o Les tuberculoses chroniques, subfébriles ; les formes scléreuses lentement évolutives mais cependant actives lorsqu'elles présentent des signes d'instabilité.

2° Les tuberculoses jeunes à pneumothorax impossible. Les tuberculoses ulcéro-caséuses récentes bilatérales, évolutives.

Nous avons associé la chrysothérapie à la collapsothérapie dans de nombreux cas et à la phrénicectomie dans un cas. Nous avons fait des sels d'or avant de tenter un pneumothorax double lorsqu'un poumon étant collabé une propagation apparaît du côté opposé, et lorsqu'un pneumothorax reste inefficace et bacillifère au bout d'un certain temps.

Résultats.

Nos observations qui ont porté sur plus de 100 malades nous ont permis d'établir la statistique suivante :

Améliorations.....	43 %
Etats stationnaires.....	28 %
Résultats négatifs	29 %

Améliorations.

Nous entendons par améliorations les améliorations symptomatiques et les améliorations radiologiques. Le malade commence à bénéficier du traitement vers 5 à 6 gr. de sel. Sa température se stabilise, devient plus régulière. Il tousse et il crache moins, dans ses crachats les bacilles diminuent ou disparaissent. Le poids qui, au début de la chrysothérapie avait diminué, remonte.

Mais ces améliorations symptomatiques sont obte-

nues parfois par la cure sanatoriale seule. Ce qui nous paraît plus probant ce sont les améliorations radiologiques. Sous l'influence du traitement aurique nous avons pu voir la diminution d'images pathologiques, la clarification partielle ou totale des parties lésées, la rétraction des champs pulmonaires atteints avec tendance à la sclérose. Ces améliorations radiologiques ont eu lieu dans 35 % des cas environs.

Voici quelques observations d'améliorations :

OBSERVATION I

Mlle D..., 27 ans, téléphoniste,

Entre le 12 février 1932.

Mauvais état général. Poids : 47 kgr. 600.

Température oscillant autour de 39°. Toux avec expectoration abondante contenant de nombreux bacilles de Koch. Signes de ramollissement dans les deux champs pulmonaires.

La radioscopie montre la présence dans chaque poumon d'une caverne sous-claviculaire.

B.-W. : négatif ; urines : sucre, 0 ; albumine, 0.

On institue un traitement au thiosulfate d'or et de sodium. Après avoir reçu 5 gr. de sel la température se stabilise à 37°. Le poids remonte à 53 kgr. (en augmentation de 8 kgr. 400). La recherche des bacilles de Koch dans les crachats est négative. Une radiographie montre la disparition complète des deux cavernes et les deux champs pulmonaires apparaissent normaux.

OBSERVATION II

M. D..., 30 ans, journalier.

Entre le 11 décembre 1932.

Assez mauvais état général. Température à 38°5.

Poids 68 kgr.

Pas de bacilles de Koch dans les crachats.

A la radioscopie, infiltration diffuse du poumon gauche avec grosse réaction hilare à droite.

Un pneumothorax est tenté deux fois sans succès. On commence alors un traitement au thiosulfate d'or et de sodium.

Après avoir reçu 4 grammes de sel, le poids est remonté à 74 kgr. 200, la température demeure à 37° et la radiographie montre la disparition des images antérieures avec clarification des parties lésées.

Etats stationnaires.

Un certain nombre de malades — 28 % — n'a tiré aucun bénéfice du traitement. Leur état ne s'est ni amélioré ni aggravé. Pour eux, le résultat a été nul.

Résultats négatifs.

Dans les résultats négatifs — 29 % — nous comprenons les cas dont l'évolution n'a pas été influencée, le malade a continué à évoluer fâcheusement malgré le traitement aurique. Dans ce groupe, nous comprenons également les accidents.

Les accidents que nous avons observés furent assez

peu nombreux et, sans méconnaître les dangers de la chrysothérapie, il ne faut pas, croyons-nous, en exagérer la fréquence et l'importance. Il faut faire une discrimination entre accidents graves ayant des suites regrettables pour le sujet et les accidents bénins qui ont obligé seulement à interrompre le traitement ou à le supprimer.

Les accidents bénins furent : des élévations de température, des diarrhées, des érythèmes légers et plusieurs cas d'albuminurie avec petit œdème malléolaire et bouffissure des paupières. Ces albuminuries ne dépassaient pas 1 gramme mais nécessitaient néanmoins l'arrêt du traitement.

Les accidents graves furent deux cas de néphrite aiguë, tous les deux mortels et un cas d'hémorragie.

Voici l'observation d'une des deux néphrites :

OBSERVATION III

M. I..., 28 ans, sujet polonais exerçant la profession de manœuvre.

Tuberculose pulmonaire fibro-caséuse bilatérale. Bon état général. Température subfébrile.

Recherche négative du sucre et de l'albumine dans les urines.

On commence un traitement au thiosulfate d'or et de sodium avec toutes les précautions habituelles.

Dose initiale de 5 centigrammes, répétée une fois, puis 10 centigrammes.

A la dose totale de 20 centigrammes, le malade présente : un œdème de la face, des paupières et des membres inférieurs.

Céphalée et douleurs lombaires.

Pas d'élévation de température.

Les urines sont forcées, rougeâtres, fortement diminuées (250 cmc. par 24 h.), elles contiennent 8 grammes d'albumine par litre. Un dosage de l'urée sanguine donne 0 gr. 30 ‰.

On cesse aussitôt le traitement aurique. Le malade mis au régime garde une albuminurie importante (4 à 5 gr.). Les lésions pulmonaires présentent une poussée évolutive et le malade meurt en 4 semaines environ.

L'autre néphrite présenta le même tableau clinique. Un autre accident grave fut une hémorragie intestinale abondante.

OBSERVATION IV

M. G..., 25 ans, cuisinier-pâtissier.

Tuberculose pulmonaire bilatérale surtout fibreuse avec grosse laryngite bacillaire.

Reçoit 3 gr. 20 de crisalbine.

Une nuit est réveillé par des coliques abdominales violentes et besoin d'aller à la selle. Il émet 4 à 500 grammes de sang rouge.

Examen clinique négatif : aucun point douloureux.

Aucun antécédent digestif.

Pas de signes cutanés. Pas d'élévation de température.

Les jours suivants, petites hémorragies.

L'examen radiologique a été pratiqué et a été complètement négatif.

Cette hémorragie semble donc être due au traitement aurique. Throne-Kingsbury et Myers ont signalé ces hémorragies qui sont d'ailleurs communes aux métaux lourds : arsenic, bismuth, mercure.

Cet accident n'a pas eu cependant de suite fâcheuse pour le malade qui s'est amélioré par la suite.

Ainsi si nous n'avons pas eu un nombre d'accidents aussi élevé que dans les statistiques de certains auteurs, malgré tout nous avons eu une assez grande fréquence d'accidents bénins et trois cas d'accidents graves.

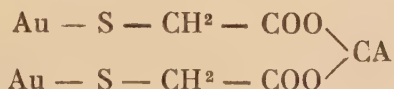
V

Résultats obtenus avec un sel d'or insoluble : l'aurothioglycolate de calcium.

Le sel d'or insoluble utilisé pour nos observations est l'aurothioglycolate de calcium en suspension huileuse ou myoral.

Le Médicament.

L'aurothioglycolate de calcium correspond à la formule suivante :



C'est une substance pulvérulente, rouge, dont la teneur en or est de 64,16 % et qui contient en plus 6,54 % de calcium. Elle est insoluble dans tous les solvants habituels : eau, alcool, éther, mais soluble dans les solutions d'hyposulfite de sodium.

L'aurothioglycolate de calcium est présenté en suspension huileuse en ampoules de 1 cmc., 2 cmc. et 3 cmc. Un centimètre cube de la suspension contient 10 centigrammes de sel, soit 0,064 d'or métal.

Si nous examinons sa composition chimique, nous voyons qu'elle correspond bien aux idées actuelles sur les sels d'or, idées que nous avons développées plus haut. C'est un sel riche en métal, l'atome or représente 64,16 % du sel entier, c'est donc un des sels les plus riches utilisés jusqu'ici. Le radical de ce sel est l'acide thioglycolique par conséquent radical organique. Le noyau glucose, d'après Feldt, diminue la toxicité des sels d'or dans la composition desquels il entre. Heuck et Von Kennel administraient dans ce but 50 grammes de glucose par jour à leurs malades. Pour Dumarest la « glycothérapie est l'accessoire inséparable de la chrysothérapie ». Piery également conseillait l'emploi, comme solvant extemporané des sels d'or solubles, du contenu d'une ampoule de sérum glucosé à 60 % (chaque ampoule contenant 3 grammes de glucose). Le glucose est donc de nature à diminuer la toxicité du sel d'or comme il le fait d'ailleurs pour l'arsenic, le mercure et le bismuth (Max Vauthey).

L'insolubilité de l'aurothioglycolate de calcium augmente sa stabilité, son séjour dans l'organisme qui va l'utiliser lentement.

Mais en plus ce sel contient 6,54 % de calcium. Le calcium joue un rôle assez complexe. On lui prête une action empêchante des phénomènes de choc et d'anaphylaxie. Pour Finikoff il neutralise la toxicité des acides provenant de la désintégration des bacilles de Koch. On a vu également qu'injecté avec l'or il augmente le pouvoir thérapeutique de ce dernier métal en même temps qu'il augmentait le sien propre.

D'autre part on connaît l'ancienneté du rôle de la calcithérapie en phtisiologie. Depuis longtemps de nombreux praticiens utilisent les sels solubles (crisalbine, sanocrysine, etc.) dans une ampoule de glyconate de calcium : 5 cmc. pour les petites doses, 10 cmc. pour les doses moyennes ou fortes.

En résumé le calcium a un double but, il accroît par une réaction synergique l'activité thérapeutique de l'or et en même temps diminue la toxicité du produit.

Posologie et conduite de la cure.

Les caractéristiques chimiques de ce sel étant ainsi précisées nous allons dire quelques mots sur la façon dont nous l'avons employé.

Nous commençons par une ampoule de 1 cmc. soit 10 cgr. de sel, on répète cette dose puis on continue par 2 cmc. et 3 cmc. à raison de deux injections par semaine. On arrive à un total de 50 à 60 cmc. par série. Pour certains malades nous avons atteint 75 cmc., soit 7 gr. 50 de sel.

La présentation huileuse ne change en aucune façon la technique des injections intra-musculaires. Certains conseillent de faire chauffer légèrement l'ampoule dans l'eau mais en général il suffit de l'agiter un moment. D'ailleurs des recherches récentes ont montré que le chauffage était susceptible d'altérer la composition du produit. La piqûre se fait dans les muscles fessiers au siège habituel des injections intra-musculaires. Le contenu de la seringue doit être poussé lentement. Le

malade étant couché sur le ventre et dans le relâchement musculaire le plus absolu. On évite ainsi les douleurs et les nodosités consécutives.

Indications.

Nous avons employé le traitement par l'aurothioglycolate de calcium en suspension huileuse en suivant exactement les mêmes indications que pour les sels d'or solubles, comme nous l'avons exposé plus haut. Dans les deux cas nous avons pris des malades présentant à peu près les mêmes types de lésions pulmonaires. Nous avons associé également ce médicament à la collapsothérapie.

Résultats.

Nos observations ont porté sur un nombre moins élevé de malades — une soixantaine environ — que pour les sels solubles car l'emploi du sel insoluble est plus récent que celui de la crisalbine. Nous l'employons depuis dix mois. Nous avons pu établir la statistique suivante :

Améliorations.....	61 %
Etats stationnaires.....	27 %
Résultats négatifs.....	12 %

Améliorations.

Les résultats favorables ont été de la même qualité que ceux obtenus avec le thiosulfate d'or et de sodium.

Les améliorations ont porté sur l'état général et radiologique.

Comme avec la crisalbine nous avons eu : la stabilisation de la température, la diminution de la toux et de l'expectoration, la diminution ou la disparition des bacilles dans les crachats, la modification des signes stéthacoustiques et des images radiologiques.

Voici quelques observations d'améliorations :

OBSERVATION I

M. A..., 26 ans, infirmier.

Début récent il y a trois mois environ par hémoptysie abondante.

Assez bon état général. Poids 69 kgr. Température sub-fébrile : 37°5 à 38°.

Nombreux bacilles de Koch dans les crachats.

A la radioscopie : infiltration des deux sommets pulmonaires, donc pneumothorax impossible.

Traitement au myoral.

Actuellement : reprise du poids qui atteint 72 kgr. 100, la température est à 37°.

Une radioscopie récente a montré une amélioration notable. Les parties lésées se sont éclaircies et montrent une tendance fibreuse nette.

OBSERVATION II

M. D..., 20 ans, manœuvre.

Bon état général, poids 57 kgr.

Température oscillant autour de 38°.

Recherche négative des bacilles de Koch dans les crachats.

A la radioscopie : sclérose pulmonaire apexienne bilatérale avec signes d'évolution.

On institue un traitement au myoral. Bien que le malade fasse une petite réaction thermique après chaque piqure au début, il s'améliore considérablement.

Poids 60 kgr. 300 Température 37°5.

A la radioscopie on ne voit plus que de fines grisailles des deux sommets, alors qu'auparavant le malade donnait nettement l'impression d'évoluer.

OBSERVATION III

Mlle G..., 16 ans.

Début par assez forte hémoptysie qui fait déceler cliniquement des signes d'infiltration discrète du 1/3 supérieur du poumon droit et radiographiquement une lobite supérieure droite.

On ne trouve pas de bacilles de Koch dans les crachats.

Température 38°-38°5.

Mise à la cure dans le service et institution d'un traitement au myoral. La malade reçoit 70 cmc. soit 7 grammes de sel.

Cinq mois après le début de la maladie, reprise de poids de 10 kgr. Température à 37°.

A la radioscopie, nettoyage radiologique complet ne laissant que quelques grisailles et une ligne scissurale.

OBSERVATION IV

M. S..., 30 ans, couvreur.

Tuberculeux déjà ancien avec mauvais état général. Poids 55 kgr. Température 38°5.

Signes humides dans les deux champs pulmonaires. A la radioscopie : tuberculose ulcéro-caséuse bilatérale, surtout marquée à droite, où l'on note une caverne en plein centre pulmonaire

Nombreux bacilles de Koch dans les crachats.

On fait pratiquer une analyse d'urines qui montre la présence d'albumine : 0 gr. 75. On commence tout de même un traitement au myoral qui améliore le malade.

Son poids est de 56 kgr. 700 en ce moment, sa température à 37°5.

L'albumine disparut dans les urines et sa recherche fut négative pendant et après le traitement.

Etats stationnaires.

Dans notre statistique, 27 % des malades ne tirèrent aucun bénéfice du traitement sans non plus présenter d'évolution. Les sels d'or n'ont eu pour eux ni efficacité, ni toxicité.

Résultats négatifs.

Nous insisterons davantage sur les résultats négatifs qui ne furent que de 12 %. Dans ce chiffre, comme dans la statistique obtenue avec les sels solubles, nous comprenons les accidents et les cas où le traitement n'a pas arrêté l'évolution de la maladie.

Mais nous ne pouvons pas parler d'accidents mais plutôt d'incidents car tous les phénomènes d'intolérance présentés par nos malades soumis au traitement

par l'aurothioglycolate de calcium en suspension huileuse eurent toujours un caractère bénin sans conséquences graves pour les sujets traités.

Voici les observations des accidents que nous avons pu constater :

OBSERVATION V

M. H..., 61 ans, cultivateur.

Tuberculose fibro-caséuse bilatérale surtout marquée dans le poumon droit.

Bon état général. Température 37°5 à 38°.

La recherche des bacilles de Koch dans les crachats est positive.

On commence un traitement au myoral. Après chaque injection, le lendemain, petite hémoptysie.

On atteint 12 cmc. mais les hémoptysies ayant tendance à augmenter on arrête le traitement.

Le malade cesse de cracher le sang.

OBSERVATION VI

M. C..., 50 ans, cultivateur.

Tuberculose fibro-caséuse bilatérale, déjà ancienne mais qui présente des signes d'évolution et d'instabilité : poussée de température, augmentation des signes stéthacoustiques ; nombreux bacilles de Koch dans les crachats.

On commence un traitement au myoral. A la 11^e piqûre, soit 27 cmc., le malade présente un eczéma généralisé qui oblige à interrompre momentanément le traitement.

OBSERVATION VII

Mme L..., 48 ans.

Bacillose pulmonaire fibreuse, mais restant bacillifère.

Après 5 gr. de myoral : eczéma généralisé.

OBSERVATION VIII

M. F..., 30 ans, ouvrier.

Tuberculose ulcéro-caséreuse bilatérale évolutive.

Après 20 cmc. de myoral : éruption eczématiforme discrète et albuminurie : 1 gr. par litre.

Enfin citons une observation d'intolérance digestive mais qui n'est pas particulière au myoral puisque chez la malade on avait déjà essayé un traitement à la crisalbine, puis à l'allochrysine.

OBSERVATION IX

Mlle Ch..., 15 ans.

Diarrhée, vomissements à chaque tentative de traitement aux sels d'or solubles. On avait commencé par la crisalbine, devant les accidents digestifs on avait cessé le traitement. Au bout d'un certain temps essai de traitement à l'allochrysine : les mêmes accidents se répètent.

On tente alors le myoral mais après chaque injection diarrhée et vomissements sans persistance, ni gravité ni albuminurie.

VI

Comparaison des résultats.

Si nous rapprochons maintenant les deux statistiques obtenues avec le thiosulfate double d'or et de sodium et avec l'aurothioglycolate de calcium en suspension huileuse il nous sera facile de comparer les résultats acquis avec chacun des deux sels.

Sel soluble

Améliorations	43 %
Etats stationnaires.....	28 %
Résultats négatifs.....	29 %

Sel insoluble

Améliorations.....	61 %
Etats stationnaires.....	27 %
Résultats négatifs.....	12 %

Nous voyons qu'un nombre ne varie que très peu dans les deux statistiques c'est celui qui désigne le pourcentage des états stationnaires. Pour le sel soluble il est de 28 %, pour le sel insoluble de 27 %. Dans les deux modes de traitement le même nombre de malades n'a tiré aucun bénéfice de la chrysothérapie. Mais leur état pulmonaire n'a pas changé et n'a pas évolué

défavorablement. Nous croyons que dans les deux cas ce résultat identique tient à l'âge et à la forme anathomopathologique des lésions pulmonaires traitées. Là où le résultat a été nul ce sont dans les formes trop anciennes à prédominance fibreuse sur lesquelles les sels d'or n'ont qu'une action très faible.

Si maintenant nous examinons les améliorations la comparaison des deux statistiques est en faveur de l'aurothioglycolate de calcium. Le pourcentage des améliorations est plus important avec ce dernier, il atteint 61 % contre 43 % pour le thiosulfate d'or et de sodium. Ces améliorations, comme l'ont montré nos observations, sont de la même qualité que celles obtenues avec le sel soluble.

Mais ce qu'il est surtout intéressant à remarquer c'est la diminution nette des résultats négatifs avec le sel insoluble, ils tombent de 29 % à 12 %. En outre à côté du nombre il faut tenir compte de la qualité, grave ou bénigne des accidents. Alors que nous pouvons dire accidents avec le sel soluble, pour le sel insoluble nous ne pouvons dire qu'incidents. En effet nous n'avons eu aucun phénomène d'intolérance grave. Parfois nous avons été obligés d'interrompre le traitement, que nous avons pu ensuite dans certains cas poursuivre sans ennui. Tous les accidents présentés avec le sel insoluble ont été semblables aux accidents bénins observés avec le sel soluble.

Notons en outre que l'aurothioglycolate de calcium en suspension huileuse est bien toléré par le rein. Alors qu'avec le sel soluble les accidents ont été sur-

tout des accidents rénaux (deux néphrites aiguës mortelles), avec le sel insoluble nous n'avons eu qu'un cas d'albuminurie. De plus un de nos malades présentant de l'albuminurie a reçu 60 cmc. de myoral sans incident : l'albuminurie a disparu en cours de traitement.

Conclusions.

Que devons-nous conclure de cette étude comparative entre deux sels d'or : l'un soluble et l'autre insoluble ? Nous savons combien il est difficile d'apprécier l'efficacité des sels d'or en général. Les résultats varient suivant les auteurs et sur certains points qui semblent cependant faciles à observer, on est surpris de voir des affirmations parfois nettement opposées. En tuberculose pulmonaire de nombreux traitements ont été préconisés et ont pu donner des résultats. La cure sanatoriale seule a guéri de nombreux malades. Mais, en tous cas, on ne peut nier aujourd'hui l'action favorable des sels d'or. Comparée aux autres traitements médicamenteux proposés jusqu'à ce jour, la chrysothérapie semble bien être franchement supérieure et préférable. Elle ne constitue peut-être pas la méthode de choix mais elle réalise une nouvelle étape dans la lutte antituberculeuse.

Lorsque l'indication du traitement aurique est nettement posée on pourra donc obtenir des résultats qu'aucun autre médicament n'a permis d'obtenir jusqu'alors.

Et de cette étude comparative entre thiosulfate d'or et de sodium, soluble, et aurothioglycolate de cal-

cium, insoluble, en suspension huileuse, il nous semble que la formule de ce dernier sel marque un progrès sensible. Ainsi qu'il résulte de nos observations, ce sel présente sur les autres produits, de nombreux avantages.

- 1° Son emploi en injection intra-musculaire est facile et indolore. Chez tous nos malades nous n'avons jamais vu de réactions locales ;
- 2° Il possède une grande efficacité comme l'ont montré nos observations. Le pourcentage d'améliorations est plus élevé avec le sel insoluble qu'avec le thiosulfate d'or et de sodium ;
- 3° Il autorise la possibilité de doses élevées et par conséquent fournit la possibilité d'effets thérapeutiques que les doses faibles sont impuissantes à déclencher ;
- 4° Son insolubilité ne diminue pas son efficacité, mais semble diminuer sa toxicité ;
- 5° Sa toxicité est très faible. Les accidents ont été peu nombreux et ont eu toujours une forme atténuée, bénigne alors qu'avec le sel soluble utilisé, si nous n'avons pas eu autant d'accidents que dans certaines statistiques, nous avons eu tout de même plusieurs accidents graves et un nombre beaucoup plus élevé d'accidents bénins.

Les résultats encourageants que nous avons obtenus avec le sel insoluble nous autorisent à continuer la

longue observation nécessaire en pareille matière car son emploi est encore relativement récent. Mais dans tous les cas un fait nous paraît dès maintenant indiscutable, c'est la parfaite tolérance de l'organisme à l'égard de l'aurothioglycolate de calcium en suspension huileuse.

Vu : le Président de la thèse,
F. BEZANÇON.

Vu : le Doyen de la Faculté,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Ameuille, Klotz.* — Aurothérapie de la tuberculose pulmonaire. Indications. Dosages. Résultats (Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, 28 nov. 1930).
- Arloing, Dufourt, Demontfaucon.* — Le cycle de l'or chez les tuberculeux pulmonaires (Lyon Méd., 8 mai 1932).
- Bernard, Valtis, Mayer* — Traitement chimiothérapique de la tuberculose pulmonaire par le thiosulfate d'or et de sodium (Gaz. méd. de France, 15 mai 1928).
- Bernard, Mayer.* — Traitement de la tuberculose pulmonaire par le thiosulfate d'or et de sodium. Acad. de Médecine, 19 mars 1929.
- Bernard.* — Société Médicale des Hôpitaux de Paris. Séance du 28 nov. 1930.
- Bezançon, Caublot.* — Le livre de Holger Mollgaard sur la chimiothérapie de la tuberculose et le traitement par la sanocrysine (Journal de Méd. de Paris, 1924).
- Bezançon, Braun, Azoulay.* — Essai de traitement de la tuberculose pulmonaire par le thiosulfate d'or (Revue de la Tuberculose, avril 1926).
- Demontfaucon.* — Contribution à l'étude de l'élimination et de l'absorption de l'hyposulfite double d'or et de sodium. Thèse de Lyon, 1932.
- Dumarest, Mollard.* — Le traitement aurique de la tuberculose pulmonaire (Revue de phtis. méd. soc., sept.-oct. 1929).
- Sur une méthode capable d'augmenter la tolérance des

tuberculeux pulmonaires à l'égard de l'or (Acad. de Médecine, 31 mars 1932).

Dumarest, Lebœuf, Mollard. — Soixante cas de tuberculose pulmonaire traités par des suspensions de sels d'or (Presse Méd., 3 août 1932).

Dumarest, Lebœuf, Thiers, Mollard. — Les troubles hépatiques chez les tuberculeux pulmonaires traités par les sels d'or (Paris Méd., 14 janvier 1933).

Desbuquois. — La chrysothérapie (Gaz. méd. du centre, 1^{er} déc. 1931).

Gaillard, Cordier. — Les accidents de l'aurothérapie (Soc. méd. des Hôp. de Lyon, 19 fév. 1929).

Gilbert, Miège. — Contribution à l'étude des suspensions huileuses des sels d'or (solganal B) dans le traitement de la tuberculose pulmonaire (Journ. méd. de Leysin, juillet-août 1933).

Giraud. — Les sels d'or en suspension huileuse dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Accidents graves avec le solganal B (Presse méd., 20 sept. 1933).

Guillemard. — Le solganal aurothioglucose (La Bourg. méd., 6 janvier 1933).

Hesse. — Tuberculose pulmonaire et sels d'or (L'Hôpital, oct. 1931).

Julliard. — Contribution à l'étude pharmacodynamique des dérivés métalliques du thiopropanol sulfonate de sodium. Thèse de Lyon, 1931.

Jullien. — L'emploi des sels d'or dans le traitement de la tuberculose pulmonaire (Gaz. méd. de France, février 1932).

Lebeuf, Mollard. — Les aurides muqueuses et cutanées (Presse méd., n° 74, 1930).

— Recherches sur l'oléochrysothérapie (Paris méd., 29 août 1931).

Lebeuf, Mollard, Pavie. — La phase de saturation dans la chrysothérapie (Lyon méd., 4 oct. 1931).

Lebeuf, Mollard, Popovitch. — Syphilis et auro-résistance (Presse méd., 3 juin 1933).

Levaditi. — Le bismuth dans le traitement de la syphilis. Masson.

Louste. — Le mercure dans le traitement de la syphilis (Monde méd., 1^{er}-15 déc. 1932).

Maille. — Un sel bien toléré : l'aurothioglycolate de calcium (Jour. de méd. de Bordeaux, 20 nov. 1933).

Mollard. — Les sels d'or dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. J.-B. Baillière et Fils, 1929.

Mollard. — La méthode des suspensions huileuses et son application à la chrysothérapie de la tuberculose (Lyon méd., 1932).

— Note sur l'absorption et sur l'action des sels d'or en suspension huileuse. Sels hydrosolubles et insolubles dans l'eau (Lyon méd., oct. 1933).

Mollgaard. — Chemotherapy of tuberculosis. Copenhagen, 1926.

Nicolas, Petouraud, Mollard, Popovitch. — Recherches radiologiques sur l'absorption des sels métalliques (Com. à la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie. Filiale de Lyon, nov. 1933).

Piery. — Chimiothérapie de la tuberculose pulmonaire (Monde méd., 1^{er}-15 nov. 1934).

Pruvost. — Les résultats des injections des sels d'or dans la tuberculose pulmonaire (L'Hôpital, avril 1933).

Simon. — Le bismuth dans le traitement de la syphilis (Monde méd., 1^{er}-15 déc. 1932).

Thiers, Mollard. — Les perfectionnements de la chrysothérapie (Bul. gén. de Thér., juill.-août 1933).

Throne-Kingsbury, Myers. — Accidents survenus après des injections intra-veineuses de sels d'or (Arch. of dermat. and syph., mars 1932).

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.....	9
I. — Evolution des idées sur la composition chimique des sels d'or.....	11
II. — Classification des sels d'or suivant leurs caractères physiques.....	16
III. — Comparaison expérimentale des sels d'or suivant leurs caractères physiques.....	20
IV. — Résultats obtenus avec un sel d'or soluble : le thio-sulfate d'or et de sodium.....	28
V. — Résultats obtenus avec un sel d'or insoluble : l'auro-thioglycolate de calcium.....	37
VI. — Comparaison des résultats.....	46
CONCLUSION.....	49
BIBLIOGRAPHIE.....	52
